

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Degenerescência Macular da Idade Avançada de tipo atrófico – nova classificação tomográfica: Caso Clínico e Revisão da Literatura

João Pedro Laranjeira Ferreira

JULHO'2018

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Degenerescência Macular da Idade Avançada de tipo atrófico – nova classificação tomográfica: Caso Clínico e Revisão da Literatura

João Pedro Laranjeira Ferreira

Orientado por:

Dr.ª Sara Vaz-Pereira

JULHO'2018

Resumo

Introdução: A degenerescência macular da idade (DMI) é uma doença crónica e progressiva caracterizada por alterações degenerativas da retina central que podem levar numa fase final, à perda visual. A suspeita diagnóstica pode ser estabelecida pela avaliação clínica através da fundoscopia, seguida de uma avaliação multimodal de imagem da retina que deve incluir, entre outros exames, a tomografia de coerência ótica (OCT). Recentemente, o grupo CAM (*Classification of Atrophy Meetings*) propôs um consenso internacional para a classificação tomográfica da atrofia ligada à DMI, apresentando 4 novos termos (cRORA, iRORA, cORA e iORA) e definindo critérios tomográficos específicos para a identificação de cRORA. Os autores relatam um caso de DMI avançada de tipo atrófico e fazem uma breve revisão da literatura com incidência na classificação tomográfica da DMI.

Caso Clínico: Doente do sexo feminino, 84 anos, referenciada por diminuição progressiva da acuidade visual (AV) do olho esquerdo (OE). À observação, apresentava melhor AV corrigida (MAVC) de 5/10 OD e 4/10 OE e a fundoscopia revelou atrofia geográfica macular extensa em ODE, sem sinais oftalmoscópicos de neovascularização coroideia, de acordo com o diagnóstico de DMI atrófica. A avaliação imagiológica multimodal incluiu o OCT macular que revelou critérios tomográficos de cRORA. A doente foi medicada com suplementos vitamínicos e manteve seguimento regular. Aos 4 anos de seguimento, a MAVC deteriorou-se para 4/10 OD e 2/10 OE.

Discussão: O caso apresentado ilustra a importância de um correto diagnóstico, seguimento e adequada classificação tomográfica de uma doente com DMI avançada de tipo atrófico. A nova classificação tomográfica permitirá a adoção de uma nomenclatura comum à comunidade internacional, possibilitando importantes avanços em futuros ensaios clínicos como, por exemplo, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que atuem em fases mais precoces do desenvolvimento do processo atrófico.

Palavras-chave: Degenerescência macular da idade atrófica, atrofia geográfica, classificação tomográfica, tomografia de coerência ótica, grupo CAM

Abstract

Introduction: Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic, progressive disease characterized by central retinal degenerative changes that can lead to visual loss in the final stage. Diagnostic suspicion can be established by clinical evaluation through funduscopy, followed by a multimodal retinal imaging evaluation that should include, amongst other tests, optical coherence tomography (OCT). Recently, the CAM group (Classification of Atrophy Meetings) proposed an international consensus for the tomographic classification of atrophy associated to AMD, presenting four new terms (cRORA, iRORA, cORA and iORA) and defining specific tomographic criteria for the identification of cRORA. The authors report a case of advanced dry AMD and make a brief review of the literature emphasizing the tomographic classification of AMD.

Case Report: Female patient, 84 years-old, referred with progressive visual acuity (VA) loss of the left eye (LE). On observation, best corrected VA (BCVA) was 5/10 RE and 4/10 LE and funduscopy revealed extensive areas of macular geographic atrophy in both eye, without funduscopy signs of choroidal neovascularisation, in line with the diagnosis of dry AMD. The multimodal imaging evaluation included macular OCT in accordance with tomographic criteria for cRORA. The patient was medicated with vitamin supplements and maintained regular follow-up. At 4 years follow-up, the BCVA deteriorated to 4/10 RE and 2/10 LE.

Discussion: The case report illustrates the importance of a correct diagnosis, follow-up and adequate tomographic classification of a patient with advanced dry AMD. The new tomographic classification will permit the adoption of a common nomenclature by the international community allowing numerous advances in future clinical trials, such as the development of new therapeutic strategies targeting earlier stages of the development of the atrophic process.

Keywords: Dry age-related macular degeneration, geographic atrophy, tomographic classification, optical coherence tomography, CAM group

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Introdução	5
Caso Clínico.....	11
Discussão	15
Agradecimentos	20
Bibliografia	21

Introdução

A degenerescência macular da idade (DMI) é a principal causa de cegueira irreversível em indivíduos com mais de 50 anos no mundo Ocidental¹ e a sua prevalência irá previsivelmente aumentar ao longo das próximas décadas devido ao envelhecimento das populações.²

A DMI é uma doença crónica e progressiva da retina central (mácula) caracterizada por alterações degenerativas da retina externa, fotorrecetores, epitélio pigmentado da retina (EPR), membrana de Bruch e coriocapilar que podem levar, numa fase final, à perda visual. Numa fase inicial, os doentes apresentam-se, geralmente, assintomáticos, com presença de drusen (depósitos focais extracelulares entre o EPR e a membrana de Bruch) e alterações pigmentares (hipo ou hiperpigmentação) à observação do fundo ocular. A perda visual central, com perda da discriminação visual, necessária para a leitura, condução e reconhecimento de rostos, por exemplo, ocorre sobretudo em fases avançadas da doença. As duas manifestações tardias da doença são a neovascularização coroideia (NVC) e a atrofia geográfica (AG). A neovascularização coroideia caracteriza-se pela disrupção da membrana de Bruch, com consequente exsudação de fluido, deposição de lípidos e formação de cicatrizes fibrosas ou descolamento do EPR. Na atrofia geográfica, observa-se a perda progressiva de fotorrecetores, EPR e coriocapilar.³⁻⁶

Numerosos estudos bioquímicos, histológicos e genéticos têm implicado na sua etiopatogenia diversos processos biológicos, nomeadamente o aparecimento de lesões ligadas ao stress oxidativo, inflamação crónica, acumulação excessiva de lipofuscina, disfunção do sistema do complemento e isquemia coroideia. A etiopatogenia da doença é multifatorial e complexa, dependendo de uma interação entre fatores de risco ambientais e genéticos (foram identificados numerosos polimorfismos genéticos relacionados com o aumento do risco de DMI).^{5,6}

Os fatores de risco podem ser divididos em não modificáveis: idade avançada; presença de DMI no olho adelfo e história familiar de DMI e modificáveis: tabagismo; hipertensão; índice de massa corporal superior ou igual a 30 Kg/m²; dieta pobre em omega 3 e 6, vitaminas, carotenoides e minerais; dieta rica em gordura e falta de exercício físico.⁷

O estudo e classificação desta entidade têm-se tornado de grande relevância dado o previsível aumento da sua prevalência e da consequente necessidade de encontrar tratamentos. Desde os anos 1990, os sistemas classificativos para a DMI evoluíram em paralelo com os avanços tecnológicos (novos equipamentos e novos métodos de diagnóstico) no sentido de acompanhar os múltiplos estudos clínicos que foram surgindo nesta área. Assim, foram desenvolvidos ao longo dos anos diversos esquemas de classificação da DMI (*Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System*⁸, *International Age-related Maculopathy Epidemiological Study Group*⁹, AREDS¹⁰, grupo FAM¹¹, AREDS 2¹², *Beckman Initiative*¹³, grupo CAM¹⁴, entre outros) apoiados em diferentes meios de avaliação de imagem.

Entre as mais relevantes classificações, a Iniciativa Beckman, através de um comité internacional de peritos propôs, em 2013, um sistema de classificação da DMI em 5 estádios (Tabela 1) baseado em fotografias estereoscópicas do fundo ocular. A DMI foi dividida em precoce, intermédia e avançada/tardia, considerando o tamanho de drusen e a presença de alterações pigmentares como importantes indicadores do risco de progressão.¹³

Tabela 1: Classificação clínica da DMI (*Beckman Initiative*)¹³

Classificação da DMI	Definição (lesão avaliada dentro de 2 diâmetros de disco da fóvea em qualquer olho)
Sem alterações aparentes de envelhecimento	Sem drusen e sem alterações pigmentares da DMI
Alterações normais de envelhecimento (Maculopatia da idade)	Apenas <i>drupelets</i> (pequenos drusen $\leq 63 \mu\text{m}$) e sem alterações pigmentares da DMI
DMI precoce	Drusen médios $> 63 \mu\text{m}$ e $\leq 125 \mu\text{m}$ e sem alterações pigmentares da DMI
DMI intermédia	Grandes drusen $> 125 \mu\text{m}$ e/ou quaisquer alterações pigmentares da DMI
DMI avançada/tardia	DMI neovascular e/ou qualquer atrofia geográfica

Uma outra classificação, recorrendo a imagens de autofluorescência do fundo ocular (FAF) obtidas através do oftalmoscópio de varrimento laser (*cSLO*), foi proposta pelo grupo FAM (*Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration Group*), e classificou as lesões de AG identificando 4 fenótipos primários com base no aumento da autofluorescência na zona de junção da atrofia (Tabela 2).¹¹ Estes fenótipos e as diferentes expressões de FAF mostraram-se preditivos da progressão da AG, com os padrões em banda e difuso a condicionarem uma maior taxa de crescimento das lesões.¹⁵

Tabela 2: Classificação de padrões de FAF (*Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration Group*)¹¹

Focal	Pontos pequenos e individuais de hiperautofluorescência na margem da área atrófica
Em banda	Banda contínua, pontilhada (ou em anel) de hiperautofluorescência, circundando toda a área atrófica
Disperso	Grandes áreas irregulares de hiperautofluorescência fora da área atrófica
Difuso	Hiperautofluorescência na margem atrófica e para fora dessa zona

Recentemente, um grupo internacional de especialistas em DMI e imagiologia da retina, grupo CAM (*Classification of Atrophy Meetings*), fez uma revisão da literatura existente e propôs um consenso para a definição e nomenclatura da atrofia na DMI definida através de tomografia de coerência ótica (OCT) – classificação tomográfica. A alta resolução axial dos atuais dispositivos de OCT permite que a atrofia seja estudada em 3 dimensões e que o envolvimento e perda tecidual de camadas específicas da retina possa ser avaliado quantitativamente camada a camada, o que se revela importante uma vez que a severidade da perda celular na doença atrófica pode variar entre camadas. A recomendação do grupo de consenso foi a de que o OCT deveria servir como método de referência para a definição de diferentes fenótipos e estádios de atrofia, através do uso de 4 termos: (1) atrofia completa do EPR e retina externa (cRORA), (2) atrofia incompleta do EPR e retina externa (iRORA), (3) atrofia completa da retina externa (cORA) e (4) atrofia incompleta da retina externa (iORA) (Tabela 3).¹⁴

Tabela 3: Classificação da atrofia associada à DMI (*Classification of Atrophy Meeting Consensus*)¹⁴

Termo	Abreviatura
Atrofia completa do EPR e retina externa	cRORA
Atrofia incompleta do EPR e retina externa	iRORA
Atrofia completa da retina externa	cORA
Atrofia incompleta da retina externa	iORA

A AG tem sido caracterizada tomograficamente pela perda de uma camada hiperrefletiva externa (atenuação do EPR) e/ou efeito de hipertransmissão (aumento do sinal tomográfico de penetração na coroide secundária à perda de camadas retinianas externas, EPR e coriocapilares). O grupo CAM reconheceu que a perda de EPR estava sempre associada ao adelgaçamento ou perda de camadas da retina externa, estabelecendo, desta forma, a grande divisão entre os termos RORA e ORA, isto é, pode observar-se apenas atrofia da retina externa (iORA ou cORA), mas a atrofia do EPR implica necessariamente a atrofia da retina externa (cRORA ou iRORA). Por outro lado, dada a natureza complexa e gradual do processo atrófico, é particularmente relevante a análise das diferentes camadas da retina, em particular, 3 camadas tomográficas: zona de interdigitação (IZ), zona elipsoide (EZ) e membrana limitante externa (ELM). A perda destas camadas é característica da atrofia completa (cRORA ou cORA), enquanto a sua interrupção ou disrupção intermitente aponta para atrofia incompleta (iRORA e iORA). Deste modo, do ponto de vista tomográfico, devem analisar-se 3 características principais: presença, continuidade e homogeneidade de hipertransmissão coroideia, alterações do EPR, nomeadamente a sua atenuação ou ausência, e degenerescência dos fotorreceptores, avaliando em particular a perda ou interrupção de camadas tomográficas específicas da retina (IZ, EZ e ELM). O grau destas alterações permite classificar a atrofia com maior especificidade, enquadrando-a num destes 4 grupos (Tabela 4).¹⁴

Tabela 4: Características tomográficas gerais dos 4 termos de classificação da atrofia associada à DMI¹⁴

Termo Características tomográficas	cRORA	iRORA	cORA	iORA
Hipertransmissão corioideia	Homogênea	não homogênea (descontínua)	intermitente	ausente
Alterações do EPR	ausente ou atenuado	presente (irregular ou interrompido)	intacto	intacto
Degenerescência dos fotorreceptores	perda das camadas IZ, EZ, ELM	interrupção das camadas EZ e ELM	perda das camadas IZ, EZ, ELM	disrupção intermitente da camada EZ, presença de depósitos drusenóides subretinianos

O grupo CAM estabeleceu ainda um conjunto de critérios tomográficos específicos para a identificação de cRORA, incluindo três critérios de inclusão e um critério de exclusão (Tabela 5). As restantes entidades serão caracterizadas em maior detalhe em futuros *CAM reports*.

Tabela 5: Critérios tomográficos específicos para o diagnóstico de cRORA (*Classification of Atrophy Meeting Consensus*)¹⁴

- | |
|---|
| 1 - Região de hipertransmissão $\geq 250 \mu\text{m}$ de diâmetro (em qualquer dimensão lateral) |
| 2 - Zona de atenuação ou disrupção do EPR $\geq 250 \mu\text{m}$ de diâmetro |
| 3 - Evidência de degenerescência dos fotorreceptores (FR) suprajacentes (perda da zona de interdigitação, perda da zona elipsoide, perda da membrana limitante externa e adelgaçamento da camada nuclear externa) |
| 4 - Ausência de EPR enrolado ou outros sinais de rasgadura do EPR |

Já o termo AG, amplamente utilizado e enraizado na prática clínica e na literatura, constitui um subgrupo do grupo cRORA, pelo que o seu uso se deve limitar à atrofia na DMI, na ausência de NVC e evidente em retinografias¹⁴, não devendo, por isso, ser usado para FAF ou OCT.¹⁶

Apesar das variadas classificações da DMI não existe ainda uma escala padronizada que avalie a gravidade da doença de um paciente num determinado momento e permita subsequentemente acompanhar a progressão da doença. Considerando que cada modalidade tem as suas forças e fraquezas, o uso de uma técnica isolada poderá não ser suficiente, pelo que o estudo e classificação da DMI implica, atualmente, uma avaliação imagiológica multimodal que inclui exames como retinografia, FAF, refletância no infravermelho próximo (NIR) e OCT.¹⁷

Os autores relatam um caso de DMI avançada de tipo atrófico e fazem uma breve revisão da literatura com incidência na classificação tomográfica da DMI.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 84 anos, com antecedentes pessoais relevantes de hipertensão arterial e dislipidémia medicadas e antecedentes oftalmológicos de cirurgia de catarata aos olhos direito e esquerdo (ODE), respetivamente realizadas em 2008 e 2009.

Foi avaliada por diminuição progressiva da acuidade visual (AV) do olho esquerdo (OE). À observação, apresentava melhor AV corrigida (MAVC) de 5/10 OD e 4/10 OE na escala de Snellen e pressão intraocular de 15mmHg OD e 14 mmHg OE. À biomicroscopia verificou-se a presença de pseudofaquia bilateral. A fundoscopia revelou AG macular extensa em ODE, sem sinais oftalmoscópicos de NVC. A grelha de Amsler foi negativa bilateralmente.

Perante a suspeita clínica de DMI avançada de tipo atrófico, foi realizada avaliação imagiológica multimodal que incluiu retinografia, OCT, angiografia fluoresceínica (AF) e FAF. A retinografia confirmou a AG central. O OCT macular revelou a presença hipertransmissão coroideia homogénea, atenuação do EPR e perda das camadas IZ, EZ, ELM, características de cRORA em ODE (Figura 1 – A1 e A2). A AF apresentou extensas áreas de AG macular com defeito janela, sem sinais sugestivos de NVC. A FAF revelou hipoautofluorescência central com halo de hiperautofluorescência perilesional com padrão em banda bilateralmente (Figura 2 – A1 e A2).

A doente foi medicada com suplementos vitamínicos, de acordo com a formulação AREDS, autoavaliação com Grelha de Amsler e encaminhada para a Consulta de Subvisão. Manteve seguimento semestral e depois anual, tendo-se verificado um aumento progressivo da área atrófica, perçetível através de FAF e OCT (Figuras 1, 2 e 3) e deterioração da MAVC para 4/10 OD e 2/10 OE, aos 4 anos de seguimento.

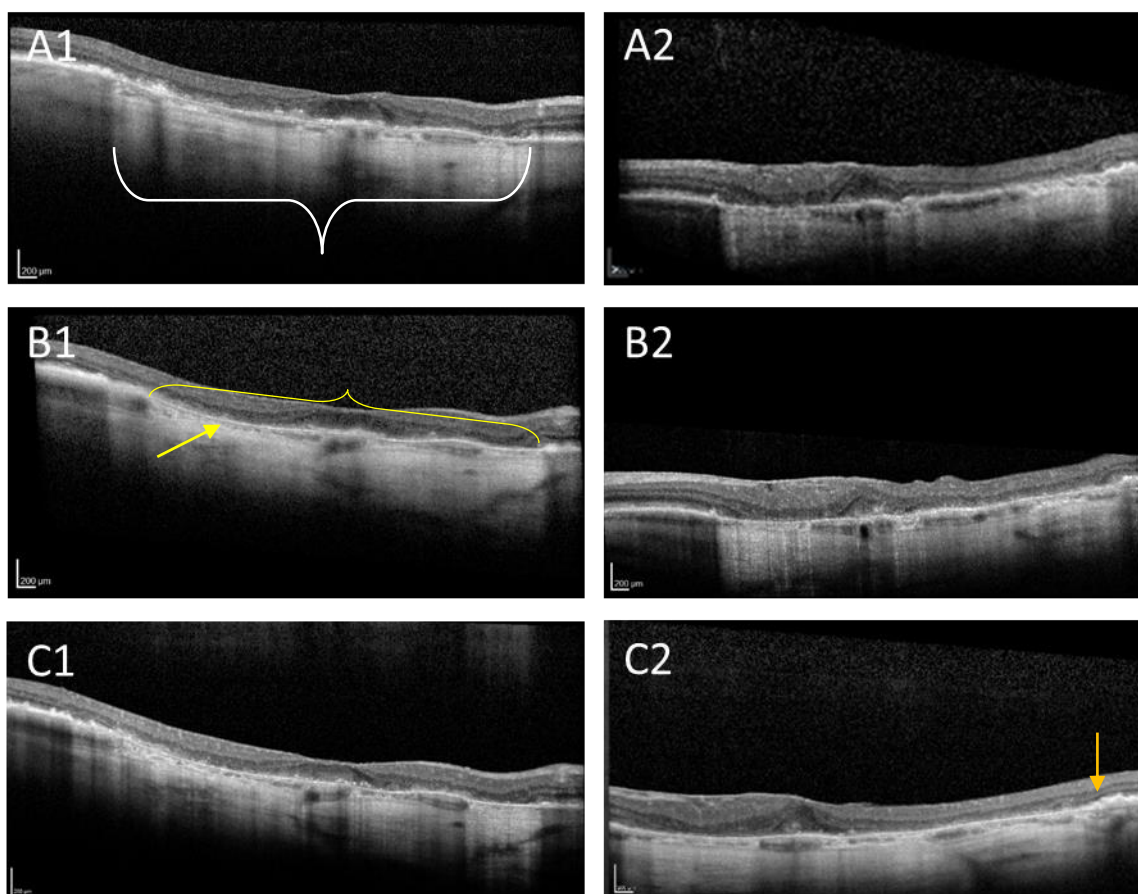


Figura 1: Imagens de OCTs seriados através da fóvea ao longo de 3 anos de seguimento (2014-2016). A observação das imagens permite identificar a presença dos critérios tomográficos que permitem a classificação em cRORA. Em cada imagem identifica-se uma zona de hipertransmissão coroideia (chaveta branca) homogênea com um diâmetro superior a 250 μm acompanhada da atenuação do EPR (chaveta e seta amarelas) e adelgaçamento da retina externa com perda das camadas ELM, EZ e IZ (seta laranja). **A1 e A2**, OD e OE (2014); **B1 e B2**, OD e OE (2015) e **C1 e C2**, OD e OE (2016).

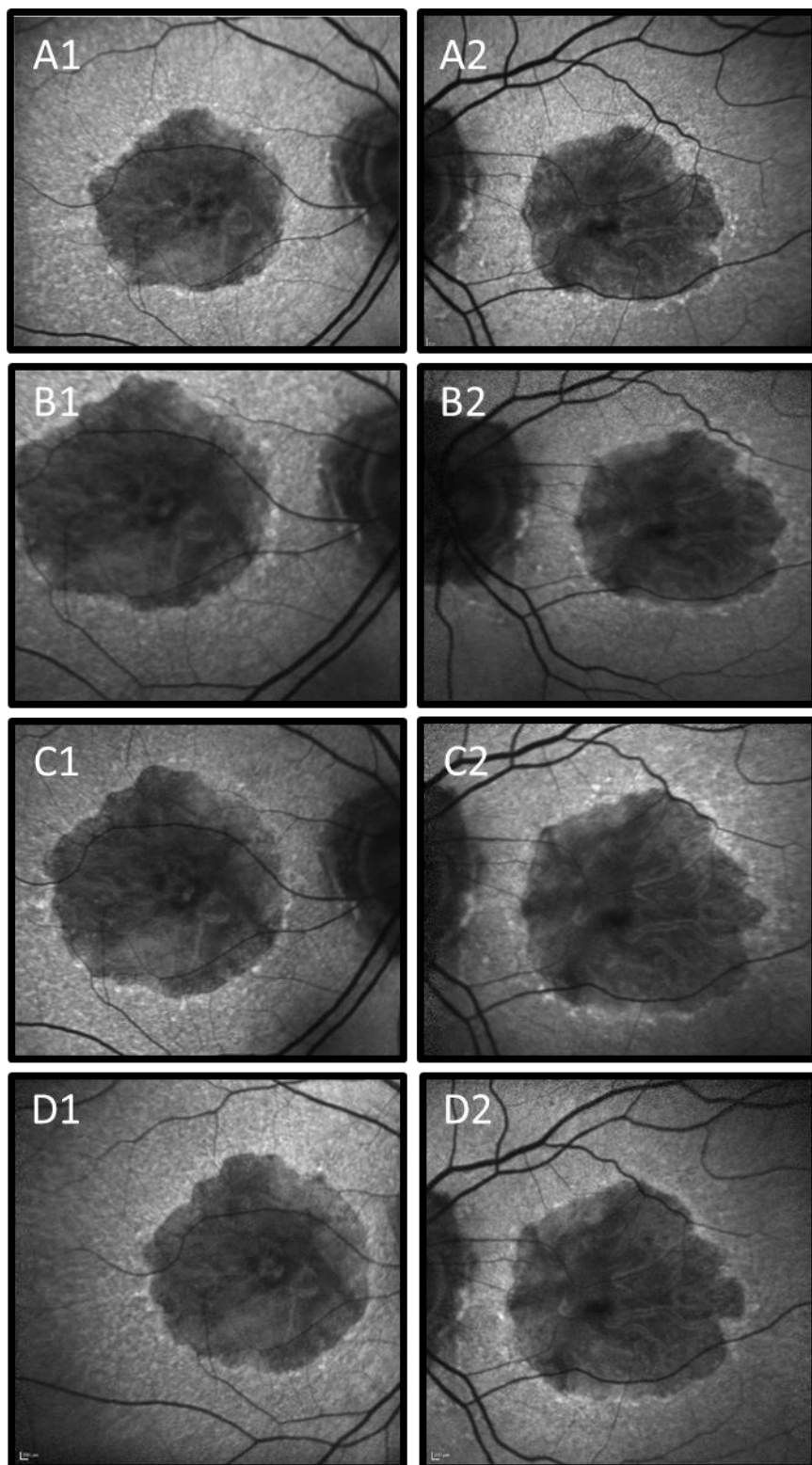


Figura 2: Imagens de FAF obtidos ao longo de 4 anos de seguimento (2014-2017). Em cada imagem identifica-se uma área de hipoafluorescência central rodeada por um halo de hiperafluorescência na zona perilesional com padrão em banda. Medição das áreas de hipoafluorescência através do *software Region Finder* (Heidelberg Engineering): **A1 e A2**, OD – 13,170 mm² e OE – 13,422 mm² (2014); **B1 e B2**, OD – 15,567 mm² e OE – 15,765 mm² (2015); **C1 e C2**, OD – 16,514 mm² e OE – 16,373 mm² (2016); **D1 e D2**, OD – 18,710 mm² e OE – 19,298 mm² (2017). Verifica-se ao longo dos anos um aumento gradual

das dimensões da área de hipoautofluorescência central e um aumento da intensidade da hipoautofluorescência na zona perilesional.

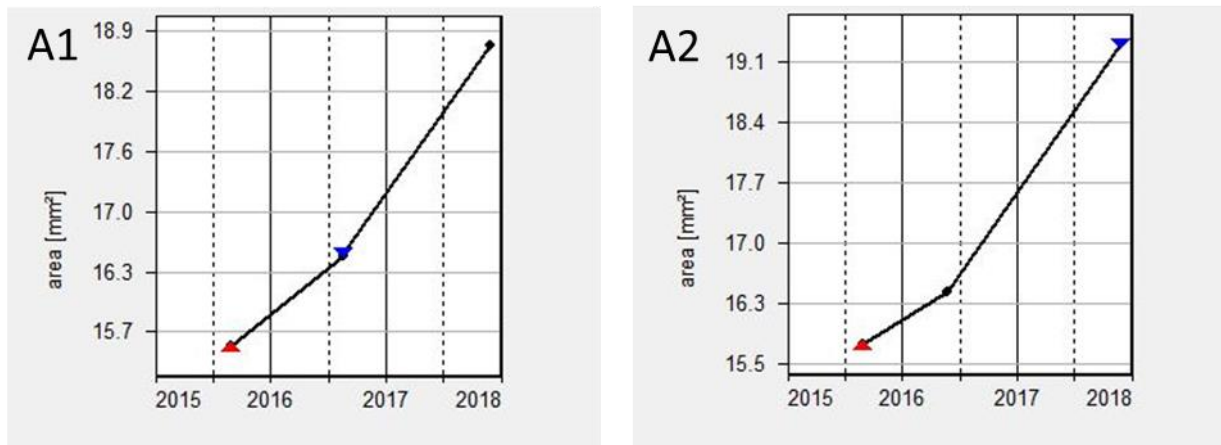


Figura 3: Evolução da área de hipoautofluorescência central registada na FAF ao longo de 2 anos de seguimento (2015-2017): **A1**-OD e **A2**-OE. Com recurso ao *software Region Finder* (Heidelberg Engineering), constatou-se que as taxas de progressão foram: **A1**, 0,982 mm²/ano (2015-2016) e 1,686 mm²/ano (2016-2017) OD e **A2**, 0,835 mm²/ano (2015-2016) e 1,930 mm²/ano (2016-2017) OE.

Discussão

Descrevemos um caso de DMI avançada de tipo atrófico, numa doente de 84 anos, enquadrando-o com a literatura.

A DMI é uma condição clínica muito frequente, com uma prevalência aproximada de 16,20% em indivíduos com 55 anos ou mais, de acordo com o primeiro estudo de larga escala realizado em Portugal¹⁸, sendo previsível um aumento do número de doentes nos próximos anos, atendendo ao envelhecimento populacional². A suspeita diagnóstica pode ser estabelecida pela avaliação clínica através da fundoscopia, permitindo uma caracterização inicial das alterações observadas na mácula.⁴ A DMI pode, então, ser classificada do ponto de vista clínico em função do seu grau de desenvolvimento (precoce, intermédia ou avançada/tardia) e tipo (atrófica ou neovascular).¹³ De seguida, o diagnóstico deve ser confirmado, procedendo-se a uma caracterização mais precisa, apoiada numa avaliação multimodal de imagem da retina, que pode incluir retinografia, AF, FAF, NIR e OCT.¹⁷

No caso descrito, a doente apresentava diminuição progressiva da AV do OE com MAVC de 5/10 OD e 4/10 OE na escala de Snellen. Esta diminuição progressiva da AV é indicativa de uma forma tardia e atrófica. Nas fases iniciais, a DMI é geralmente assintomática, no entanto, a progressão da doença pode levar, numa fase tardia, a uma diminuição da AV.⁵ Na forma atrófica, a perda visual desenvolve-se de forma gradual e progressiva ao longo de meses ou anos, tipicamente com escotomas centrais ou pericentrais.^{3,19} Ao invés, na forma neovascular, a perda visual pode ser profunda e repentina e desenvolver-se ao longo de dias ou semanas, como resultado de uma hemorragia subretiniana ou acumulação de fluido secundária à neovascularização coroideia.^{3,20} Além disso, a doente negava metamorfopsias e a Grelha de Amsler foi negativa bilateralmente. A presença de metamorfopsias é geralmente indicativa de NVC e deve ser avaliada com recurso à Grelha de Amsler.³ A doente apresentava ainda um importante fator de risco não modificável, a idade, e um fator de risco modificável, hipertensão arterial.

No exame clínico, a fundoscopia revelou AG macular extensa em ODE, sem sinais oftalmoscópicos de NVC e a retinografia confirmou a presença de AG central.

Perante a suspeita clínica de DMI avançada de tipo atrófico, foi realizada avaliação imagiológica multimodal. O OCT permitiu, de acordo com a nova classificação tomográfica, identificar a presença de cRORA. A observação das imagens tomográficas permitiu reconhecer uma extensa área de hipertransmissão coroideia (superior a 250 μ m). A hipertransmissão coroideia tem sido reconhecida como um aspeto-chave na identificação tomográfica da atrofia e embora não seja critério suficiente para a identificação de cRORA, pode ser utilizada como uma ferramenta rápida e conveniente de identificação de áreas potencialmente cRORA.¹⁴ Após a identificação de uma área de hipertransmissão coroideia, é importante caracterizá-la em homogénea, heterógena ou intermitente. Nesta doente, pode observar-se uma extensa área de hipertransmissão homogénea, característica de cRORA. Identificam-se também alterações do EPR, que está atenuado. Tal como a zona de hipertransmissão, a atenuação do EPR estende-se por mais de 250 μ m, não se identificando zonas de enrolamento ou rasgadura, o que impediria a inclusão em cRORA (critério de exclusão). Finalmente, denota-se a degenerescência dos fotorreceptores, patente na terminação das camadas EZ, IZ e ELM na zona de atrofia. Deste modo, conclui-se que a doente cumpre os 3 critérios tomográficos de inclusão, cuja satisfação é, em conjunto, necessária para estabelecer presença de cRORA.

Na presença de uma área de extensa atrofia da mácula, devem ser considerados outros diagnósticos que não a DMI, nomeadamente distrofias maculares que podem apresentar um quadro difícil de distinguir.²¹ Alguns dos aspetos a ter em atenção na elaboração de um diagnóstico de DMI são: início tardio dos sintomas (≥ 55 anos), presença de fatores de risco como tabagismo, hipertensão arterial ou obesidade e presença de drusen, a grande “assinatura” da doença e, normalmente, o primeiro achado clínico. A história clínica é especialmente importante no despiste de síndromes multissistémicas associados a atrofia retiniana, determinação da idade de início das queixas visuais e identificação de padrões de hereditariedade, embora a penetrância incompleta ou a expressão fenotípica variável possam complicar essa relação.²¹ Um exemplo de uma distrofia macular relevante neste contexto é a Doença de Stargardt de início tardio, doença autossómica recessiva causada por mutações no gene ABCA4. O diagnóstico diferencial pode ser estabelecido com base na ausência de drusen e presença de *flecks*. As *flecks* têm uma forma mais irregular e não se agrupam tanto no centro da mácula, apresentando intensa autofluorescência, ao contrário dos drusen. No OCT, na DMI atrófica observa-se a acumulação de drusen sob o EPR, enquanto na Doença de Stargardt há um espessamento

hiperrefletivo do EPR.²² Outro exemplo é o grupo heterogéneo das distrofias padrão, frequentemente relacionadas com mutações no gene PRPH2, e que se manifestam clinicamente por alterações ligeiras da visão central em um ou ambos os olhos. Em casos avançados, os doentes podem desenvolver NVC e/ou AG, sendo o diagnóstico diferencial estabelecido pela idade de início dos sintomas antes dos 55 anos, embora também se possa manifestar depois, presença de história familiar positiva, ausência de drusen e identificação de padrões específicos na AF e FAF.²¹

Com o diagnóstico definitivo de DMI tardia de tipo atrófico, a doente foi medicada com suplementos vitamínicos, de acordo com a formulação AREDS e autoavaliação com Grelha de Amsler. Os estudos AREDS permitiram estabelecer uma formulação composta por vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), zinco (25 a 80 mg), dióxido de cobre (2 mg), luteína (10 mg), zexantina (2 mg) como eficaz na redução do risco de progressão para formas avançadas de DMI em doentes com DMI intermédia.^{24,25} Da mesma forma, a promoção de uma dieta saudável, nomeadamente pela adesão à dieta mediterrânea parece ser útil na redução do risco de progressão.²⁶ Assim, e embora não exista atualmente uma terapêutica aprovada quando o doente já apresenta DMI tardia com AG, é habitualmente recomendada a suplementação vitamínica em conjunto com um estilo de vida saudável.²⁷ A evolução da compreensão dos mecanismos da doença permitiu identificar vários alvos terapêuticos⁶ com novos fármacos em estudo, entre os quais se destacam os agentes imunomoduladores inibidores do complemento. Um destes agentes, o lampalizumab falhou recentemente a fase 3 dos estudos clínicos Chroma e Spectri não atingindo o objetivo primário de redução do crescimento da AG.²⁸ Ao longo do próximo ano, serão desenvolvidos dois novos ensaio clínicos de fase 3 do agente APL-2, um inibidor do complemento que tem como alvo o fator do complemento C3, e que demonstrou eficácia na redução do crescimento da AG em 29% (quando comparado com o placebo) após administração intravítrea mensal durante 12 meses.²⁹

Dada a inexistência de uma terapêutica comprovadamente eficaz para a DMI avançada de tipo atrófico, o seguimento destes doentes deve ser orientado em duas vertentes: uma vertente funcional de avaliação da evolução sintomática e uma vertente estrutural de avaliação imagiológica da evolução da atrofia em termos de dimensão, extensão em profundidade na espessura da retina e aproximação à fóvea.²³ No caso descrito, a doente manteve seguimento semestral e depois anual, recorrendo-se a uma combinação FAF e OCT (conforme as imagens), tendo-se verificado um aumento

progressivo da área de hipoautofluorescência, a uma taxa de 0,982 mm²/ano OD e 0,835 mm²/ano OE ao longo do segundo ano de seguimento e 1,686 mm²/ano OD e 1,930 mm²/ano OE no decorrer do terceiro ano. Observa-se, assim, um aumento da taxa de progressão com o avançar da doença, estando os valores registados no terceiro ano de seguimento em concordância com os descritos na literatura para o padrão em banda (1,81 mm²/ano).¹⁵ Registou-se também uma deterioração da MAVC para 4/10 OD e 2/10 OE, aos 4 anos de seguimento. No entanto, importa ressaltar que a MAVC, a avaliação *standard* da função visual, subavalia frequentemente os défices funcionais, uma vez que, dependendo da extensão da fóvea poupada, os doentes podem manter a capacidade de ler optótipos individuais e apresentar uma MAVC relativamente preservada, apesar da redução substancial do campo visual por escotomas paracentrais.³⁰ Têm, por isso, atualmente, sido exploradas várias alternativas para melhor avaliar o défice visual total na AG, incluindo microperimetria, acuidade visual de baixa luminância, velocidade de leitura e métodos baseados em questionários ao doente.³¹ Após o diagnóstico, a doente foi igualmente encaminhada para avaliação em Consulta de Subvisão. As intervenções integradas de reabilitação visual e apoio psicológico na forma de abordagens multidisciplinares são de extrema importância na promoção e qualidade de vida de doentes com DMI, contribuindo para a manutenção e reacquirição de autonomia para as atividades de vida diária. Apesar de não existirem critérios definidos, salienta-se o valor da referenciação precoce a serviços de reabilitação visual.³²

O facto de a doente se apresentar numa fase já sintomática e muito avançada da doença, com AG bilateral à fundoscopia e presença de cRORA à observação tomográfica condiciona a sua abordagem, face ao inevitável comprometimento da sua qualidade de vida e inexistência de uma terapêutica eficaz. Realça-se a este propósito, o elevado número de ensaios clínicos em curso seguindo as mais diversas linhas terapêuticas. Neste contexto, a nova classificação tomográfica poderá prestar o seu contributo ao possibilitar uma caracterização clara, comum e mais estratificada do processo atrófico, permitindo intervenções em fases mais precoces da doença (por exemplo antes de se atingir cRORA, ainda em iRORA), e deixando antever a hipótese de determinados tratamentos funcionarem, eventualmente, em certos subtipos da doença. Adicionalmente, a taxa de progressão de iRORA para cRORA, poderá vir a ser útil como medida de resultados em futuros ensaios clínicos, sendo, no entanto, ainda necessária a sua validação em futuros estudos longitudinais.

Em conclusão, descrevemos um caso clínico de DMI avançada de tipo atrófico, ilustrando-se a importância do seguimento de uma doença de elevada prevalência e para a qual ainda não existe terapêutica comprovada. No contexto dos últimos avanços tecnológicos, atendendo em particular às potencialidades da observação tridimensional *in vivo* das camadas da retina a partir do OCT, a caracterização das diferentes etapas da doença reveste-se de uma renovada importância. Nesse sentido, é de realçar o recente consenso internacional do grupo CAM, ao estabelecer um novo sistema de classificação tomográfica da atrofia ligada à DMI. A evolução do processo atrófico foi subdividida em 4 novos termos: cRORA, iRORA, cORA e iORA e definidos critérios tomográficos específicos para a identificação de cRORA. Enquanto as restantes entidades serão descritas em maior detalhe em futuros *CAM reports*, salienta-se a necessidade de estudos longitudinais que permitam validar o risco de perda visual associado a cada um destes termos. Ao mesmo tempo, a adoção de uma nomenclatura comum pela comunidade internacional permitirá a recolha de dados de estudos longitudinais e ensaios clínicos com vista à definição de fatores de risco para progressão e melhores estratégias terapêuticas.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer ao Diretor da Clínica Universitária de Oftalmologia, Professor Doutor Carlos Marques Neves, a oportunidade de desenvolver este projeto, alargando o meu conhecimento numa área do meu interesse.

À Doutora Sara Vaz-Pereira, agradeço a orientação, a total disponibilidade demonstrada desde o primeiro dia e todo apoio ao longo da elaboração e concretização do trabalho.

À minha família, aos meus melhores amigos e aos meus pais e irmãos.

Bibliografia

1. Bourne RRA, Jonas JB, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(5):629-638. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304033
2. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-1763. doi:10.1016/j.ophtha.2017.05.035
3. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2606-2617. doi:10.1056/NEJMra0801537
4. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld PJ. Age related macular degeneration. *Bmj*. 2010;340(feb26 1):c981-c981. doi:10.1136/bmj.c981
5. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-1738. doi:10.1016/S0140-6736(12)60282-7
6. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, Van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: Clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-1091. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.023
7. National Guideline Alliance (UK). Age-related macular degeneration: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018Jan.(NICEGuideline,No.82.)
8. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BEK, Hubbard L. The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System. *Ophthalmology*. 98(7):1128-1134. doi:10.1016/S0161-6420(91)32186-9
9. Bird a. C, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(5):367-374. doi:10.1016/S0039-6257(05)80092-X
10. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the age-related eye disease study report number 6. *American Journal of Ophthalmology* , Volume 132 , Issue 5 , 668 – 681
11. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):874-

878. doi:10.1136/bjo.2004.057794
12. Danis RP, Domalpally A, Chew EY, et al. Methods and Reproducibility of Grading Optimized Digital Color Fundus Photographs in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Report Number 2). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(7):4548-4554. doi:10.1167/iovs.13-11804.
 13. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-851. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.036
 14. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT. Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2017;125(4):537-548. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028
 15. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HPN, Schmitz-Valckenberg S. Progression of Geographic Atrophy and Impact of Fundus Autofluorescence Patterns in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3). doi:10.1016/j.ajo.2006.11.041
 16. Spaide RF. IMPROVING THE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION CONSTRUCT: A New Classification System. *Retina*. 2017;1-9. doi:10.1097/IAE.0000000000001732
 17. Holz FG, Sadda SVR, Staurenghi G, et al. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*. 2017;124(4):464-478. doi:10.1016/j.ophtha.2016.12.002
 18. Cachulo MDL, Lobo C, Figueira J, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Portugal: The Coimbra eye study - Report 1. *Ophthalmologica*. 2015;233:119-127. doi:10.1159/000371584
 19. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1677-1691. doi:10.1016/S0161-6420(97)30079-7
 20. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1984;102(11):1640-1642.
 21. Saksens NTM, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, et al. Macular dystrophies

- mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2014;39:23-57. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.11.001
22. Westeneng-Van Haaften SC, Boon CJF, Cremers FPM, Hoefsloot LH, Den Hollander AI, Hoyng CB. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1199-1210. doi:10.1016/j.ophtha.2012.01.005
 23. Flores R, Roque J. 25 - Qual o protocolo de seguimento na DMI atrófica? 25 perguntas e respostas DMI. GER. 2018. 157-162
 24. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Archives of ophthalmology.* 2001;119(10):1417-1436.
 25. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group*. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular DegenerationThe Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005–2015. doi:10.1001/jama.2013.4997
 26. Hogg RE, Woodside J V., McGrath A, et al. Mediterranean Diet Score and Its Association with Age-Related Macular Degeneration: The European Eye Study. *Ophthalmology.* 2017;124(1):82-89. doi:10.1016/j.ophtha.2016.09.019
 27. Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A Review of Current and Future Management of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(1):69-77. doi:10.1007/s40123-017-0086-6
 28. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular DegenerationChroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials. 2018;21287. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1544
 29. Apellis Pharmaceuticals Announces that APL-2 Met its Primary Endpoint in a Phase 2 Study in Patients with Geographic Atrophy , an Advanced Form of Age-Related Macular Degeneration Statistically Significant Slowing of Disease Progression Seen at 12Months. Acedido em :<http://apellis.com/pdfs/Press%20Release%20FILLY%2012%20Month%20Results%20FINAL%20FINAL%20170823.pdf>
 30. Sunness JS, Rubin GS, Zuckerbrod A, Applegate CA. Foveal-Sparing Scotomas in Advanced Dry Age-Related Macular Degeneration. *Journal of visual*

- impairment & blindness. 2008;102(10):600-610.
31. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369-390. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038
 32. Rodrigues TM, Paiva C. 24 - As ajudas visuais e o apoio psicológico são importantes na atrofia geográfica? 25 perguntas e respostas DMI. GER. 2018. 151-156